



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE
CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Estudio de la influencia de los Determinantes Sociales
de Salud en la progresión de la Enfermedad de
Alzheimer.**

Study of the influence of Social Determinants of
Health in the progression of Alzheimer's Disease.

Autor: D. Jaime Rioja Rodríguez

Director/es: D. Pascual Sánchez-Juan
D. Jon Infante Cebeiro

Santander, Junio 2020

INDICE

• Resumen/Abstract.....	3
• Introducción.....	5
• Hipótesis y objetivos.....	9
• Metodología.....	10
• Resultados.....	12
• Discusión.....	19
• Conclusiones.....	22
• Bibliografía.....	24
• Agradecimientos.....	26
• Anexo I.....	27

RESUMEN

Palabras clave: *Enfermedad de Alzheimer, progresión, Determinantes Sociales de Salud, reserva cognitiva.*

Introducción: Los determinantes sociales de salud (DSS) pueden influir en el curso de la demencia. Directamente relacionada con ellos, la reserva cognitiva condiciona el momento de inicio de síntomas y la progresión.

Método: En una población de pacientes diagnosticados de Enfermedad de Alzheimer se evaluará la progresión de la enfermedad mediante la diferencia en el Mini-Mental State Examination (MMSE) por unidad de tiempo, en función de algunos DSS y factores pronósticos relevantes.

Resultados: Nuestro estudio muestra que personas con estudios secundarios o superiores tienen una media de deterioro cognitivo de 3,147 puntos de MMSE/año frente a 0,553 puntos/año en personas con estudios primarios ($P=0,031$). Aunque no fue estadísticamente significativo, los pacientes con mayores ingresos progresaron el doble, 0,619 vs 1,475 puntos/año. Los hombres y los jóvenes progresaron más rápido que las mujeres y ancianos ($P=0,024$ y $P=0,032$).

Conclusiones: Niveles académicos más altos se asociarían a mayor reserva cognitiva lo que otorgaría mayor resiliencia cerebral, retrasando el debut de los síntomas cognitivos. Cuando se han manifestado, avanzarían de forma más rápida debido a que soportarían una mayor carga de enfermedad en ese momento. Menores ingresos tienden a asociarse con progresiones más rápidas, en probable relación con determinantes de salud inmediatos.

ABSTRACT

Keywords: *Alzheimer's disease, rate of cognitive decline, social determinants of health, cognitive reserve.*

Introduction: Social Determinants of Health (SDH) can influence the course of dementia. Cognitive reserve is strongly related with them and conditions the onset and progression of the disease.

Method: In a population of Alzheimer's Disease patients, the rate of cognitive decline will be evaluated using the difference of Mini-Mental State Examination (MMSE) per unit of time, based on some SDH and prognostic factors.

Results: The main findings of our study show that people with secondary or university studies have a mean cognitive decline of 3,147 points of MMSE/year while people with primary studies have 0,553 points/year ($P=0,031$). Although not statistically meaningful, patients with more income progressed twice as much, 0,619 vs 1,475 points/year

($P=0,580$). Men and younger patients had a faster decline than women and older people ($P=0,024$ and $P=0,032$).

Conclusion: Greater education levels associate with more cognitive reserve which grants more brain resilience and thus delaying the onset of cognitive symptoms. When the symptoms appear, it progresses faster because they have more burden of disease at that moment. Less income tend to relate to faster rates of decline, probably due to the immediate health determinants.

INTRODUCCIÓN

“Demencia” es un término genérico para referirse a varias enfermedades que afectan al funcionamiento cognitivo, al comportamiento y a la capacidad de la persona para llevar a cabo las actividades cotidianas. El DSM-V y el CIE-10 definen la demencia como un conjunto de alteraciones que afectan a diferentes capacidades cognitivas incluyendo memoria, lenguaje, razonamiento y habilidades visoperceptivas entre otras, aunque es la memoria la principal afectada. Todas ellas provocan una pérdida progresiva de la capacidad de realizar las actividades de la vida diaria de manera eficaz, lo que conlleva una pérdida de autonomía y un aumento progresivo de la necesidad de cuidados específicos.¹

La forma más común de demencia es la enfermedad de Alzheimer (EA) que puede representar entre un 60-70% de los casos.² Se estima que 47 millones de personas padecen esta enfermedad, siendo más frecuente en personas de edad más avanzada. Su prevalencia en Europa es de 5.05% y su incidencia de 11.08 por 1000 personas-año, siendo en los hombres y en las mujeres de 7,02 y 13,25 respectivamente.³ En España se calcula que 700.000 personas están diagnosticadas de Enfermedad de Alzheimer y se prevé que en 2025 afectará a 1.200.000 personas.⁴

La demencia no es una consecuencia inevitable del envejecimiento y no afecta únicamente a personas mayores, pues aproximadamente el 9% de los casos corresponde a menores de 65 años. La esperanza de vida media tras el diagnóstico se ha establecido entre 8 y 10 años pero depende fuertemente del nivel de afectación de cada persona en el momento del diagnóstico.^{5,6} La EA supone en la cuarta causa de mortalidad entre los adultos, después de las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y el ictus.

Aún no conocemos ningún tratamiento que cure o frene su progresión. Los objetivos terapéuticos incluyen la mejoría sintomática, la modificación de la enfermedad con la ralentización o detención de la progresión de los síntomas o la prevención primaria por la intervención en los mecanismos patogénicos clave en etapas presintomáticas.⁷

La larga duración de la enfermedad está influenciada por un conjunto de factores determinantes que condicionan la evolución de la misma, que tienen una repercusión y una serie de costes, tanto para el paciente como para su familia, así como para el sistema sanitario⁸. Algunos estudios hacen referencia a la existencia de una realidad de inequidad e insuficiencia en el acceso a las terapias no farmacológicas de estimulación o rehabilitación cognitiva, cuya eficacia y seguridad está siendo evaluada.²

Livingston et al (2017) estiman que el 35% de casos de demencia se atribuyen a una combinación de 9 factores de riesgo **potencialmente modificables**: bajo nivel educativo, hipertensión arterial en las edades medias, obesidad en la edad adulta, pérdida de audición, depresión en la vida adulta, diabetes, inactividad física, fumar o el aislamiento social.^{9,10}

Hay distintas teorías para explicar la influencia de estos factores de riesgo sobre la enfermedad:

- La teoría de la **reserva cognitiva** que sugiere que la actividad mental, el aprendizaje y la interacción social previenen o reducen los déficits cognitivos al activar la plasticidad neuronal y la sinaptogénesis. Esta reserva cognitiva proporciona una capacidad de tolerar más neuropatología sin deterioro cognitivo o funcional. Así, una menor reserva cognitiva supone un desarrollo más temprano de la demencia.^{10,11}
- La **hipótesis vascular** sugiere que la actividad física, mental y social previene o reduce la demencia y EA a través de la reducción de enfermedad cardiovascular y de infarto. Sugiere que la población con hipertensión puede desarrollar demencia antes ya que la neuropatología resultante reduce el margen de reserva cognitiva.
- La **hipótesis del estrés** indica que los individuos activos con estados emocionales más positivos tienen una menor susceptibilidad al deterioro cognitivo.⁹

Algunos autores afirman que la modificación de los factores de riesgo puede influir en la incidencia de la demencia^{7,12}. Aunque la evidencia en general es de baja calidad y no apoya que cualquier intervención sea efectiva en el retraso o prevención de la demencia, hay un optimismo en que la modificación de estos factores, sobre todo durante la vida adulta (45-65 años), pueda ser eficaz. Esto se apoya en que la incidencia de la demencia ha disminuido en los países con mayores ingresos.⁹

La Organización Mundial de la Salud define los **determinantes sociales de la salud** (DSS) como las circunstancias en que las personas nacen, crecen, viven, trabajan y envejecen, y los sistemas establecidos para combatir las enfermedades¹³. Existen múltiples evidencias sobre la repercusión directa de estos determinantes y de la capacidad que tienen para predecir la variación en el estado de salud¹³, pues tienen mucha mayor influencia en la salud y enfermedad que los factores de riesgo tradicionales.¹⁴

Los modelos para explicar los DSS contienen dos elementos principales: los factores estructurales y los factores intermedios de las desigualdades en salud. Los primeros se componen del contexto socioeconómico y político y de la estructura social, que establecen ejes de desigualdad como la clase social, el género, la edad, la etnia o raza y el territorio. Los factores intermedios incluyen los recursos materiales como las condiciones de empleo y trabajo, la carga de trabajo no remunerado, el nivel de ingresos y la situación económica y patrimonial, la calidad de la vivienda y sus equipamientos y las características de la zona de residencia. Su influencia en los procesos psicosociales como la falta de control, el apoyo social y los acontecimientos vitales condicionan las conductas con influencia en la salud.¹⁵

En relación a la demencia, algunos determinantes sociales de salud como educación y salario actúan sobre la aparición de la enfermedad, pero también determinan su evolución y progresión. En el estudio de la enfermedad de Alzheimer, se ha considerado el nivel educativo como un factor predictor del riesgo de desarrollo de la misma. Livingston et al (2017) en una revisión sistemática y un metaanálisis describieron que una menor educación se asociaba con un riesgo relativo de demencia de 1,6 en comparación con mayores niveles de educación. Asimismo, más años de estudios disminuyen el deterioro cognitivo ya que aumenta la reserva cognitiva. Sin embargo, una vez que la EA se expresa clínicamente, los pacientes con más nivel educativo experimentan un deterioro cognitivo más rápido, ya que han adquirido un mayor grado de patología de Alzheimer que se había compensado por la reserva.^{9,11}

Por otro lado, los ingresos son un buen predictor de la incidencia y mortalidad de varias enfermedades. Alrededor del 23% de años de vida perdidos se puede atribuir a diferencias de ingresos. El salario es un determinante social de salud por sí mismo, pero también es un determinante de la calidad en las primeras etapas de la vida, de la educación, empleo y condiciones de trabajo y en la seguridad alimentaria, así como de la vivienda. También se relaciona con la necesidad de servicios sociales, la experiencia de exclusión social o de desempleo.¹⁴ En este sentido, algunos estudios muestran una asociación protectora entre el riesgo de demencia en etapas tardías y un mayor estatus socioeconómico durante la gestación y la vida temprana.¹⁰

La Enfermedad de Alzheimer progresa inexorablemente. Los mecanismos patogénéticos que desencadenan tasas de progresión variables son desconocidos. No hay un consenso a la hora de considerar a los pacientes con enfermedad de Alzheimer que progresan más rápidamente como un subtipo de la enfermedad con características clínicas propias^{16,17,18} teniendo en cuenta que el empleo del término “rápidamente progresivo” es ambiguo. No está claro si se refiere al tiempo de supervivencia o a la tasa de deterioro cognitivo clínico (y en ese caso, con qué escala se evalúa). Además, se señala que deben estudiarse más exhaustivamente si los pacientes tienen una diferencia a nivel molecular y patológico con respecto al resto o si su progresión es un reflejo de las comorbilidades o de otros factores como podrían ser los DSS.^{19,20,21}

Algunos autores señalan que determinados factores de riesgo pueden actuar en la progresión de la enfermedad reduciendo la alteración cognitiva y funcional tales como la edad, el nivel educativo, la actividad física o la estimulación cognitiva entre otros.^{5,6} Estos factores se han relacionado con los determinantes sociales de salud. Una mayor edad de comienzo de la EA se puede asociar con una tasa más lenta de progresión comparado con pacientes más jóvenes.^{6,11,22}

Hay varios dominios en los que se puede evaluar la progresión de la enfermedad: el funcionamiento cognitivo, el desempeño en las actividades de la vida diaria básicas o instrumentales (ABVD y AIVD), medidas a través del índice Barthel o el Katz^{6,9}, y la mortalidad en los primeros años del diagnóstico^{16,13}.

El funcionamiento cognitivo se puede medir con escalas de estado mental como el Mini-Mental State Examination (MMSE) o el Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Estudios empíricos en pacientes con demencia han mostrado que en seguimientos largos el MMSE captura bien los cambios en el funcionamiento cognitivo²³, siendo utilizado para estudiar la heterogeneidad de las trayectorias cognitivas en las personas con demencia.^{6,24}

La **reserva cognitiva** puede explicar las diferencias individuales en la susceptibilidad a los cambios cerebrales relacionados con la edad y la patología. Algunas personas toleran mejor estos cambios, pudiendo ser capaces de mantener el funcionamiento cerebral.²⁵ Este modelo no solo se aplica en el ámbito de las demencias, sino también en otras patologías como el Parkinson, la esclerosis múltiple o el VIH entre otros.^{11,26}

Se teoriza que hay dos tipos de reserva que están muy interrelacionados entre sí. La reserva cerebral, que explica las diferencias estructurales en el cerebro, es un concepto más pasivo, donde se considera que cerebros más grandes o con más sinapsis podrían tolerar mejor la patología antes de llegar a un umbral crítico. La reserva cognitiva, que es un proceso más activo y funcional, explica que se emplean redes cerebrales compensatorias ante los cambios patológicos para mantener la función.^{26,27}

Se propone que la reserva actúa como un factor moderador entre la patología y la clínica y que las contribuciones globales a esta provienen de múltiples fuentes. Pueden cambiar a lo largo de la vida de un individuo en función de las exposiciones a ciertas experiencias vitales y comportamientos, haciendo que el cerebro sea más resiliente al daño. Así, los umbrales críticos a partir de los cuales aparece la clínica podrían manipularse con esta exposición. Esto explica las diferencias en la resiliencia entre individuos.²⁶

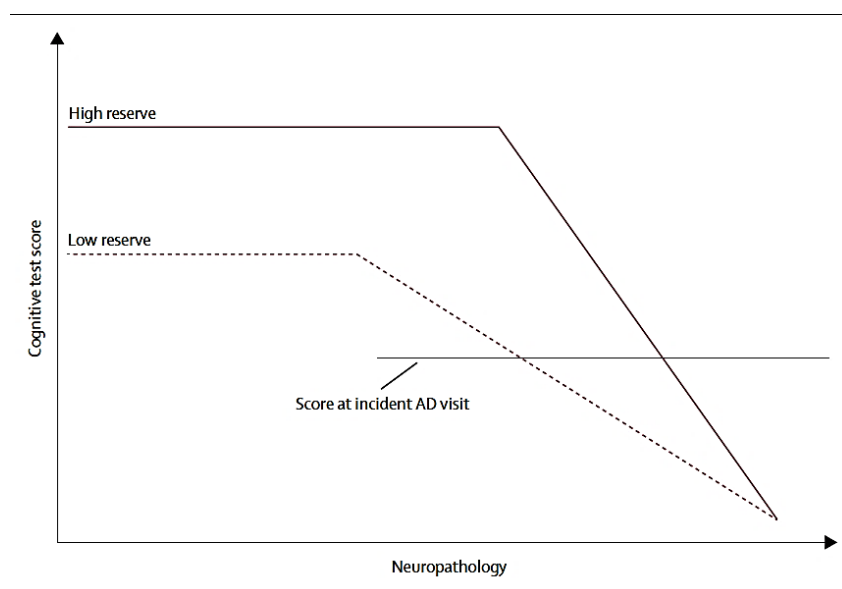


Imagen 1. Esquema explicando el cambio en la memoria en individuos con alta y baja reserva cognitiva. Los individuos con menos reserva comienzan a empeorar en la función cognitiva con menor patología, pero la tasa de deterioro es más lenta. Cuando se diagnostica la EA, con puntuaciones similares en ambos grupos, los que tienen mayor reserva tienen mayor patología acumulada. Stern (2012).

En la EA la patología se comienza a acumular años antes del comienzo de los síntomas. Tras la aparición clínica de la EA, los pacientes con mayor reserva muestran un deterioro más rápido. Esto se debe a que aunque toleran mejor la patología, cuando aparecen los síntomas han agotado los mecanismos de compensación de forma que no se puede mantener la función y se deterioran más rápido.

Tanto la reserva cerebral como la cognitiva pueden mejorarse. Pueden aumentar en un ambiente estimulante, como con el ejercicio físico o con otras actividades cognitivas ya que aumenta la neurogénesis y la plasticidad neuronal y parece que se ralentiza la atrofia cerebral normal.^{28,29} La resiliencia cognitiva en las últimas etapas de la vida es probable que pueda ser mejorada “construyendo” una reserva cognitiva anteriormente en la vida a través de la educación y otros tipos de estimulación intelectual.^{26,23}

El nivel educativo, que se relaciona con la reserva cognitiva, hace que las personas con mayor reserva sean capaces de tolerar más patología y, por tanto, el comienzo de la enfermedad en estos individuos parece retrasarse.³⁰ En el estudio de Stern et al. (1994) los individuos con menos años de estudios tenían 2,2 veces más riesgo de desarrollar demencia que los que tenían más educación. Por otro lado, una ocupación más demandante mentalmente y actividades de ocio estimulantes también se han asociado con menos riesgo de enfermedad.²⁷

La influencia de determinantes sociales en el estado de salud en general y en la enfermedad de Alzheimer en particular no han sido estudiados exhaustivamente. El nivel educativo y el perfil socioeconómico condicionan la evolución de la enfermedad tanto desde el punto de vista de la reserva cognitiva como de la accesibilidad a otros recursos de adaptación o compensación al deterioro cognitivo, funcional y de cuidados. Nuestro trabajo va a analizar algunos de estos determinantes de salud para valorar su influencia en la progresión de la enfermedad, con especial interés en el nivel educativo y económico así como en otros factores estructurales (edad, sexo) e intermedios (residencia, estado civil) de la salud.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En este estudio se plantea que los pacientes con enfermedad de Alzheimer podrían tener un diferente progresión de su deterioro cognitivo en función de su contexto social, determinado por el nivel de ingresos y de estudios.

Así, los objetivos de este estudio serán:

- Observar la progresión del deterioro cognitivo en una población de pacientes con enfermedad de Alzheimer de Cantabria.
- Estudiar algunos de los determinantes sociales de salud (nivel de ingresos y nivel de estudios) en los pacientes con demencia.
- Relacionar estos determinantes y otros posibles factores pronósticos con la progresión de EA.

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

El diseño de este estudio es una serie de casos en el que se estudiaron factores pronósticos de la enfermedad de Alzheimer y en concreto la relación entre algunos determinantes sociales de salud como los factores socioeconómicos (educación e ingresos económicos) y la progresión de la enfermedad.

Es un estudio observacional y longitudinal de la progresión de la enfermedad, con un seguimiento en las consultas de la Unidad de Deterioro Cognitivo del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) a lo largo de los años. Se recogieron además un conjunto de parámetros sociodemográficos y clínicos en la población diana.

Estos pacientes están diagnosticados de enfermedad de Alzheimer y son seguidos en la Unidad de Deterioro Cognitivo del servicio de Neurología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (Cantabria). Es un hospital de tercer nivel de referencia en el norte de España que presta servicio a una población con una tasa de envejecimiento de 21,9. Se trata de una población mixta, rural y urbana, con un nivel socioeconómico por una renta per cápita de 14.713€ al año³¹.

Se asume que esta población no ha presentado grandes cambios en sus ingresos a lo largo de la vida y que en el contexto de nuestro país garantiza una protección social por la que reciben una pensión proporcional. De la misma manera el nivel educativo permanece constante a lo largo del tiempo.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla por considerar que se cumplen los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio. Se ha considerado adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y la capacidad del investigador para llevar a cabo el estudio. Los datos del proyecto están disponibles con la petición previa de los mismos. Todos los pacientes han firmado el Consentimiento Informado, adjunto en el Anexo I.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

La muestra de estudio son pacientes diagnosticados de Enfermedad de Alzheimer en seguimiento por la Unidad de Deterioro Cognitivo del Servicio de Neurología del HUMV. Para ser incluidos en el proyecto, los pacientes debían haber sido valorados por lo menos en dos consultas por los profesionales de la Unidad de Deterioro Cognitivo y en las que se les hubiera realizado un MMSE. El primer examen debe haber sido realizado en los primeros años del comienzo de la enfermedad, cuando están en un estadio leve o moderado. Los pacientes tienen que haber firmado un Consentimiento Informado para participar en este estudio.

Son pacientes mayores de 65 años, es decir, no tienen una EA precoz o de aparición temprana (suele ser una enfermedad familiar, no esporádica y con gran carga genética). Sí se incluyen pacientes con enfermedad de Alzheimer que además tienen asociada patología vascular o parkinsonismos, ya que son comorbilidades muy frecuentes en este tipo de demencia. Además, los pacientes pueden tener otros tipos de comorbilidades neurológicas como migrañas, accidentes isquémicos transitorios o hidrocefalia crónica del adulto entre otros.

Entre los criterios de exclusión en este estudio se ha considerado a los pacientes con menos de dos determinaciones del funcionamiento cognitivo con cualquier instrumento de evaluación; pacientes con enfermedad de Alzheimer con inicio con menos de 65 años, o con demencia hereditaria; pacientes con demencias distintas a la enfermedad de Alzheimer como demencia frontotemporal o demencia por cuerpos de Lewy. Además, no tienen grandes comorbilidades neurológicas como epilepsia o cualquier tipo de tumor cerebral.

RECOGIDA DE DATOS

La recogida de datos se realiza a través de la revisión de historias clínicas del Servicio de Neurología del HUMV, que incluye información sobre el diagnóstico y el estado de evolución de su enfermedad. Esta recogida se completa durante las consultas programadas en la Unidad de Deterioro Cognitivo y en algún caso a través de entrevistas telefónicas con familiares o cuidadores del paciente. No se ha realizado en ningún en pacientes con ingreso hospitalario.

La recopilación de datos comprende el período desde el mes de noviembre de 2019 a principios de marzo de 2020, aunque se había planteado acabar la recogida a finales de abril de ese año. No se pudo completar el registro de datos esperado a causa de la situación de confinamiento y suspensión de las consultas por la pandemia de COVID-19. Para la recogida de datos se han empleado cuestionarios validados para evaluar el funcionamiento cognitivo tales como el MiniMental Score Examination de Folstein et al. (1975) y el cuestionario adaptado por Lobo et al. (1979) para España.^{32,33}

Los datos socioeconómicos se recopilaron a través de una encuesta autoadministrada en consulta. Se definieron 6 niveles educativos (sin estudios, estudios primarios completos o incompletos, secundarios de primero y segundo grado y universitarios) que posteriormente se agruparon en 3 segmentos: sin estudios, estudios primarios y estudios secundarios o universitarios. Por su parte, los ingresos económicos se definieron en 4 tramos en base a las pensiones contributivas de jubilación, como titular o beneficiario: de menos de 500€ mensuales, 500 a 1000€, 1000 a 1500€ y más de 1500€ al mes.

Se ha previsto que en los procesos de seguimiento de los pacientes en la Unidad de Deterioro Cognitivo del hospital se entregue información sobre el estudio a los pacientes y la solicitud del Consentimiento Informado para su inclusión. Los responsables de este proceso han sido los profesionales de la Unidad, que figurarán en la hoja del Consentimiento, identificándose con su nombre y perfil dentro del estudio.

VARIABLES DE ESTUDIO

Variable resultado o dependiente: La **progresión** de la enfermedad se ha evaluado como la diferencia en las puntuaciones del MiniMental Score Examination (MMSE), entre la primera medida histórica del MMSE de cada paciente y la siguiente puntuación recogida en la historia clínica. Esta puntuación se ha dividido por la diferencia temporal entre ambas fechas. Así, las unidades de medida de la progresión serán la diferencia de puntos del MMSE por año.

En algunos casos el funcionamiento cognitivo se evaluó con el Cuestionario validado de Lobo (1979) y se pudo comparar con el MMSE por su adaptación de puntuaciones recogida en el mismo. La progresión se valoró de la misma manera que en los anteriores.

Variables independientes: Entre las **variables sociodemográficas** se han recogido la edad, el sexo, el estado civil, el lugar de residencia (rural o urbano), el nivel educativo y los ingresos económicos.

Otros potenciales factores pronósticos: Otros datos clínicos recogidos como la hipertensión, diabetes, dislipemia, obesidad, EPOC, cardiopatía o infartos previos, cáncer y otras patologías mayores se han analizado ya que pueden actuar como factores de confusión o factores de riesgo de la enfermedad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de resultados se realiza mediante un estudio estadístico con el programa SPSS. Se realizó un análisis univariante para ver los efectos de los determinantes sociales de salud en la progresión (no se pudo utilizar un análisis multivariante por el tamaño muestral reducido).

Se realizó una comparación de medias mediante ANOVA para ver si había diferencias significativas entre los grupos. Se estableció un error α del 5%. Además, en cuanto al nivel de estudios se empleó un análisis post hoc con el test de Tuckey para comparaciones múltiples entre grupos. La evaluación de la asociación con la edad se realizó mediante la correlación de Pearson.

RESULTADOS

a. Descripción de la muestra

Se obtuvieron 53 registros de pacientes en seguimiento por la Unidad de Deterioro Cognitivo del HUMV, de los cuales 43 cumplieron los criterios de inclusión previstos en el estudio. El resto se excluyeron por no contar con 2 o más evaluaciones de MMSE o por otros criterios de exclusión. Se excluyen 6 pacientes por no contar con 2 o más medidas del funcionamiento cognitivo y otros 4 pacientes por presentar otras patologías neurológicas asociadas o demencias distintas a la demencia tipo Alzheimer: dos de ellos tenían Demencia por Cuerpos de Lewy (DCL), otro tenía Demencia Frontotemporal (DFT) y epilepsia y uno de ellos, EA de aparición precoz (menos de 65 años).

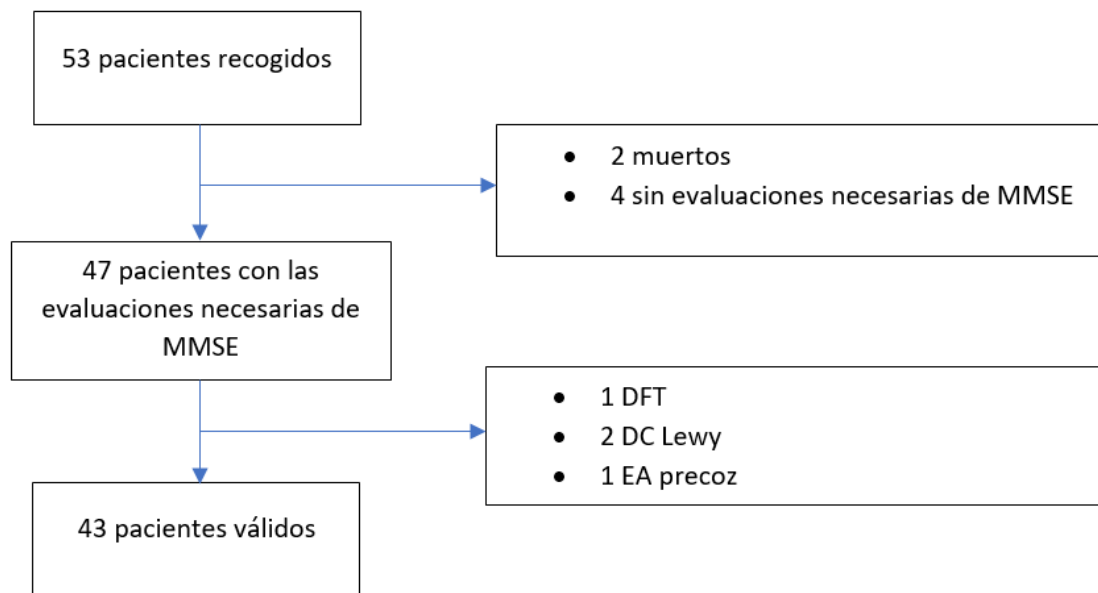


Imagen 2. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.

En la [Tabla 1](#) se presenta la descripción de nuestra muestra. De los 43 pacientes analizados el 72,1% son mujeres, frente al 27,9% de hombres. La edad media al diagnóstico era de 76,86 años y en el momento del estudio es de 83,19 años. Un 57,9% de los pacientes está casado. De los 43 pacientes, 16 de ellos proceden de un medio rural, que supone el 37,2%, frente a 27 pacientes que viven en ciudad.

En cuanto a las variables socioeconómicas estudiadas, los ingresos se han agrupado en menores de 1000 €/mes y mayores de esta cantidad. En el primer subgrupo se encuentran 12 pacientes lo que supone el 63,2% frente al 36,8% de pacientes con ingresos mayores de 1000 €/mes.

En cuanto a la educación, se han establecido tres categorías: sin estudios, estudios primarios y estudios secundarios y superiores. El 20,9% de la muestra no tienen estudios mientras que un 39,5% tiene unos estudios primarios y otro 39,5% ha cursado estudios secundarios o superiores.

Tabla 1. Descripción de la muestra

Variable	Muestra	Porcentaje
Sexo		
Hombres	12	27,9%
Mujeres	31	72,1%
Lugar de residencia		
Rural	16	37,2%
Urbano	27	62,8%
Estado civil		
Soltero, viudo o separado	16	42,1%
Casado	22	57,9%

Nivel de estudios		
No estudios	9	20,9%
Primarios	17	39,5%
Secundarios y superiores	17	39,5%
Ingresos		
Menores de 1000€/mes	12	63,2%
Mayores de 1000€/mes	7	36,8%

En la tabla 2 se observa que nuestros pacientes sufrieron una pérdida media de 1,56 puntos del examen minimalista por año, con valores comprendidos entre -6,0 y 9,5 puntos en el MMSE/año.

Tabla 2. Valoración de diagnóstico y progresión de Enfermedad de Alzheimer

	Media	Desviación típica	Valor mínimo	Valor máximo
Progresión MMSE/año	1,56	3,25	-6,00	9,59
Edad al diagnóstico	76,86	6,57	63	88
Edad actual	83,19	6,43	68	96

Se evaluaron otras patologías concomitantes, encontrándose que un 60,5% presentaba además de EA hipertensión arterial; un 64,3% hipercolesterolemia; un 42,1% cardiopatía y un 41% diabetes. Otras patologías menos frecuentes fueron el cáncer (13,5%), obesidad y EPOC (12,8% respectivamente).

Tabla 3. Patologías concomitantes a la enfermedad de Alzheimer

Otros factores	Muestra	Porcentaje
HTA	26	60,5%
DM	16	41,0%
Obesidad	5	12,8%
Colesterol	27	64,3%
EPOC	5	12,8%
Cardiopatía	16	42,1%
Cáncer	5	13,5%

b. Asociación entre progresión de la EA y determinantes sociales de salud

En esta Tabla 4 se muestran las diferencias en cuanto a la evolución de la EA en base a las principales variables socioeconómicas.

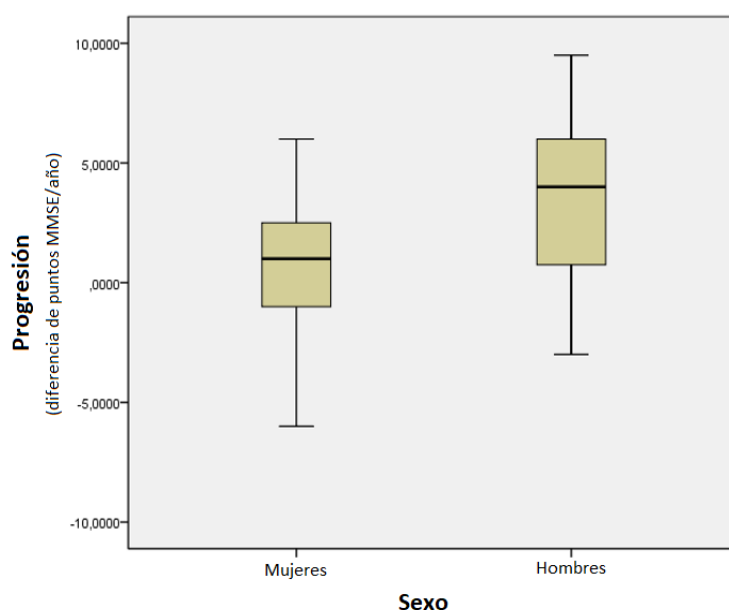
Tabla 4. Relación entre las variables y la progresión

	Media de progresión (puntos de MMSE/año)	Desviación típica	Valor P
Nivel de estudios			
No estudios	0,485	2,184	0,031
Primarios	0,553	3,651	
Secundarios y superiores	3,147	2,759	
Ingresos			
Menores de 1000€/mes	1,475	3,349	0,580
Mayores de 1000€/mes	0,619	2,865	
Estado civil			
Soltero, viudo, separado	0,792	3,560	0,190
Casado	2,268	3,222	
Sexo			
Mujer	0,880	2,935	0,024
Hombre	3,333	3,479	
Residencia			
Rural	1,306	3,429	0,694
Urbano	1,717	3,196	
Otros factores			
HTA	1,188	3,471	0,354
No HTA	2,139	2,885	
DM	1,702	3,690	0,882
No DM	1,864	3,032	
Obesidad	1,400	2,770	0,775
No obesidad	1,856	3,372	
Colesterol	0,854	3,371	0,025
No colesterol	3,147	2,332	
EPOC	1,580	2,726	0,876
No EPOC	1,829	3,379	
Cáncer	2,000	3,082	0,770
No cáncer	1,555	3,144	

	r de Pearson	Valor P
Edad	-0,328	0,032

Respecto al **sexo**, las mujeres de media tienen una progresión de 0,880 puntos del MMSE/año mientras que en los hombres es algo más de 3 veces esa puntuación, de 3,333 puntos (**P< 0,024**). Esta relación se observa en el Gráfico 1.

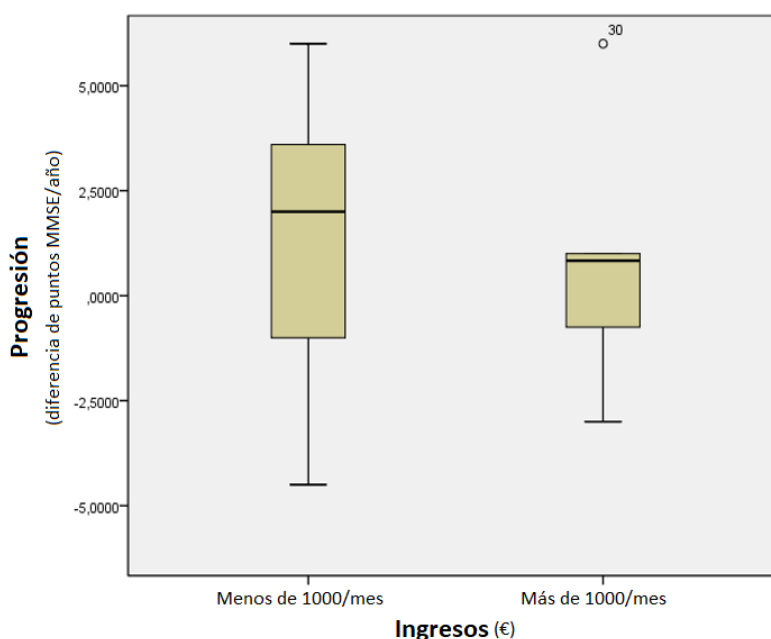
Gráfico 1. Relación entre sexo y progresión



Respecto al **estado civil** y el **lugar de residencia**, no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, es decir, no podemos asegurar que las diferencias observadas en estas variables no se deban al azar. Aun así, se observa una tendencia en el estado civil que indica que las personas casadas progresan más rápido que el resto, con una media de progresión de 2,268 puntos/año frente al 0,792 puntos/año. Respecto a la residencia son diferencias muy leves en las puntuaciones.

En el análisis de la progresión de la enfermedad en relación con los **ingresos**, aunque no se obtienen diferencias significativas entre grupos, también se puede apreciar una tendencia. Las personas con menores ingresos tenían una progresión media de 1,475 frente a los 0,619 puntos/año de los de más ingresos. Se observan en la Gráfica 2.

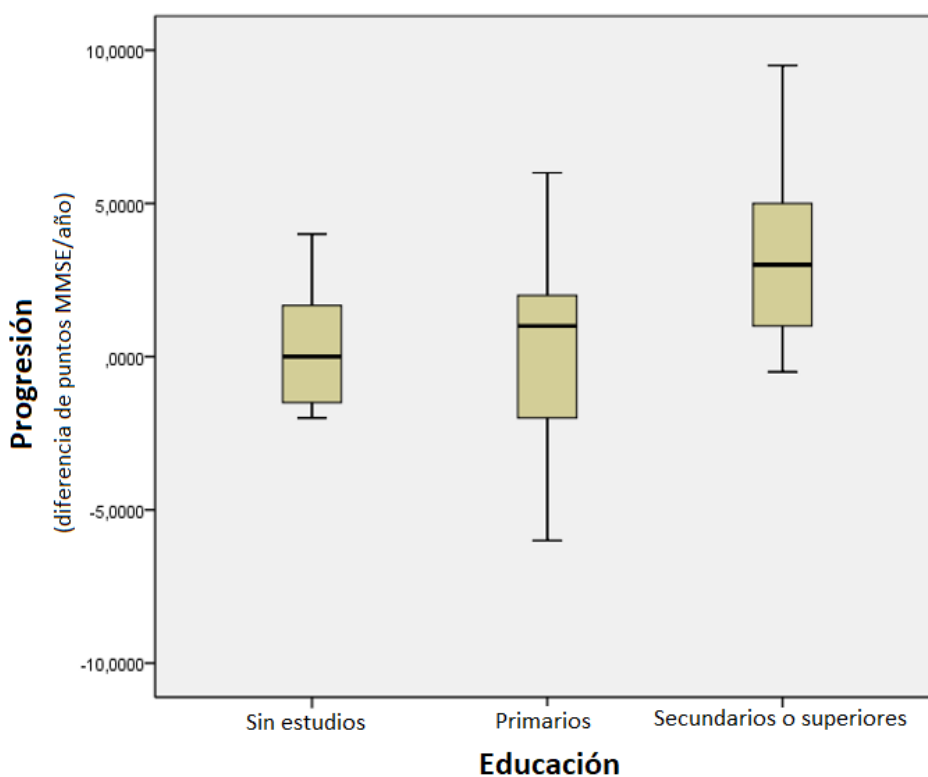
Gráfico 2. Relación entre ingresos y progresión



En cuanto al **nivel educativo**, hay diferencias significativas entre los grupos, con un valor P de 0,031. Se realizó un test post hoc para comparaciones múltiples entre grupos con la prueba de Tuckey, que demostró que las diferencias entre las personas con estudios primarios y secundarios o superiores eran significativas (**P = 0,045**) mientras que las otras comparaciones no lo eran.

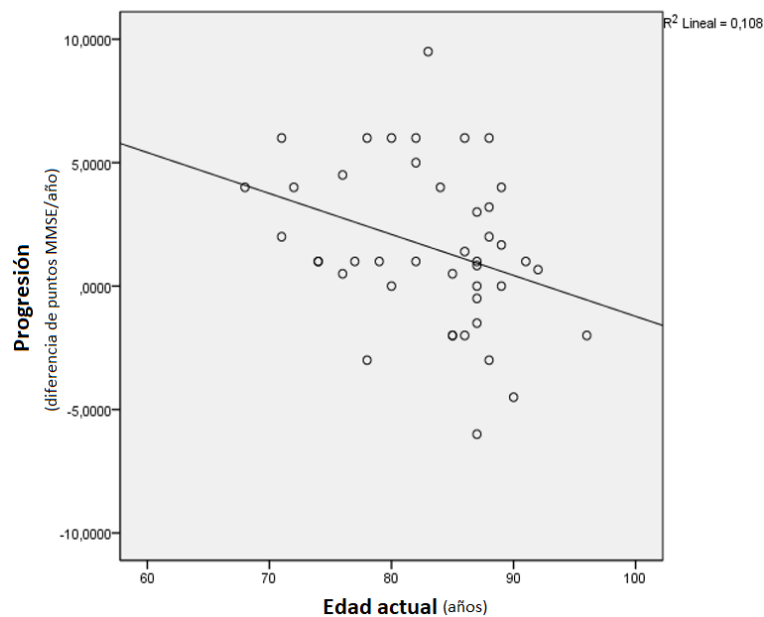
Las personas que no tenían estudios o tenían estudios primarios de media progresaban 0,485 y 0,553 puntos/año respectivamente. En cambio, en las personas con estudios secundarios y superiores esta diferencia era mucho mayor, de cerca de 6 veces más rápida, con una progresión de 3,147 puntos de MMSE perdidos por año. Estos valores están expresados en la Gráfica 3.

Gráfico 3. Relación entre nivel de estudios y progresión



También se estudió la asociación entre la **edad** y la progresión mediante la prueba de Pearson de correlación lineal entre variables (gráfica 4 de dispersión de puntos). Las diferencias eran estadísticamente significativas, con una correlación de -0,328 y una **P de 0,032**. Se observa así que en edades más avanzadas de la enfermedad, esta progresa más lentamente y con la aparición más temprana de la misma la progresión es mucho mayor.

Gráfico 4. Relación entre edad y progresión

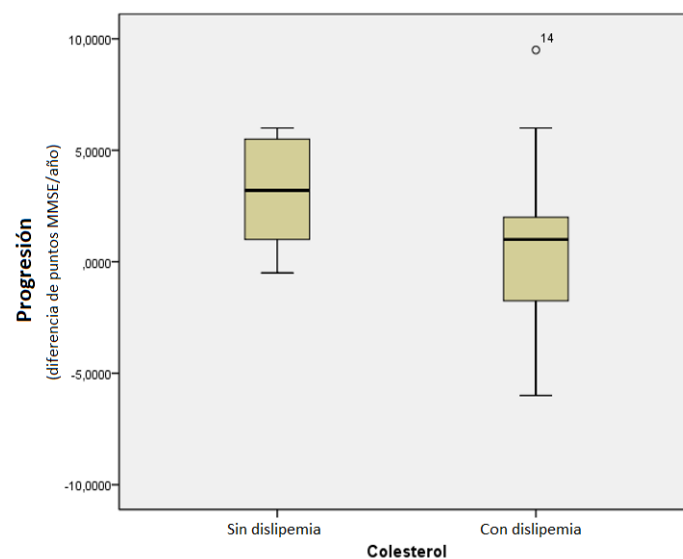


c. Asociación entre la progresión de la EA y otros factores

En los otros factores de riesgo controlados que podían influir en la progresión de la enfermedad y entre los que se encuentran diferencias significativas entre grupos destacan la **hipercolesterolemia ($P=0,025$)**. Así, las personas con mayores niveles de colesterol tienen una progresión mucho menor, de 0,854 puntos frente a los 3,147 puntos medios de progresión/año que tienen las personas sin dislipemias. En cambio, cabe destacar que no hay diferencias significativas en cuanto a la obesidad.

El análisis de los otros factores como la hipertensión, la diabetes, la enfermedad pulmonar crónica y el cáncer no ha sido estadísticamente significativo para asegurar que las diferencias en la progresión entre grupos no se deben al azar.

Gráfico 5. Relación entre dislipemia y progresión



DISCUSIÓN

En nuestro estudio hemos sido capaces de demostrar que algunos de los determinantes sociales de salud condicionan la progresión de la enfermedad de Alzheimer a pesar del escaso tamaño muestral. Así, algunos factores estructurales como la edad y el sexo y otros factores intermedios como la educación o los ingresos pueden influir en el estado de salud de estos pacientes.

Varios estudios han encontrado que aunque la mayoría de pacientes descienden de media 3-3,5 puntos del MMSE/año, una minoría (10%) tienen un descenso más rápidamente progresivo de 5-6 puntos.^{6,18} Así, se define un pequeño porcentaje de pacientes que tienen unas características clínicas diferentes, con un curso clínico de la enfermedad más rápido de lo habitual y con una supervivencia más corta.^{16,17}

Las condiciones de vida pueden determinar una mayor reserva cognitiva. Se ha demostrado que las personas que tienen mejores condiciones materiales de vida, con un mayor nivel socioeconómico y más años de estudios tienen una menor incidencia de la enfermedad. La reserva cognitiva compensa la patología cerebral, manteniendo la función y retrasando así la aparición de Enfermedad de Alzheimer. En cambio, una vez que esta aparece, numerosos estudios muestran que paradójicamente progresa más rápidamente porque han agotado los mecanismos de reserva cognitiva.^{11,26}

En los datos obtenidos se observa que el sexo se asocia con una diferencia importante en cuanto a la progresión de la enfermedad. Así, los hombres tienen una progresión 3,8 veces más rápida que las mujeres. Una posible explicación a esta diferencia de progresiones puede ser que los hombres tradicionalmente han tenido estilos de vida de más riesgo como fumar o beber alcohol, y tienen más comorbilidades asociadas en esas edades. En este estudio no se han evaluado estos factores, pero se ha demostrado en varios estudios como en Lipnicki (2019) que el consumo de tabaco y alcohol se asocia a deterioros más rápidos en la EA.³⁴

Estas diferencias también vienen determinadas por una desigualdad en el acceso a la educación así como en el trabajo, dado que los hombres tradicionalmente han tenido trabajos mejor remunerados y más demandantes o estimulantes cognitivamente, que podrían haber favorecido una mayor reserva cognitiva. En el estudio de Stern (1994) se evaluó la incidencia de demencia en función de la educación y la ocupación. Así, las personas con trabajos manuales, menos demandantes cognitivamente tenían un riesgo de 2,25 veces mayor de demencia que las personas con trabajos más demandantes.²⁷

En cuanto al estado civil, aunque los resultados no salieron estadísticamente significativos, había una tendencia que mostraba que los pacientes casados tenían una progresión más rápida. Esto va en consonancia con el estudio de Håkanson (2002) que muestra que vivir con una pareja en las etapas medias de la vida disminuye el riesgo de demencia por el aumento de la reserva cognitiva.³⁵ Entonces la progresión en estos pacientes cuando se presente la enfermedad será más rápida. De todas formas, hacen falta más estudios para determinar si el acompañamiento en edades medias de la vida juega un papel importante así como si el número de años de convivencia es

determinante. Por otro lado, si la soledad supone una menor reserva cognitiva puede que las personas solteras, viudas o separadas presenten una mayor prevalencia de enfermedad de Alzheimer y una progresión más lenta.

En cuanto al lugar de residencia, rural o urbano, no parece que haya grandes diferencias en cuanto a la progresión en nuestra muestra y por tanto no encontramos que esos contextos puedan resultar por sí mismos factores determinantes en la progresión de la EA. Es posible que sea necesario establecer factores más específicos de ambos contextos para que puedan ser analizados. En nuestra comunidad, el contexto rural y urbano puede no ser claramente un diferenciador en cuanto a la progresión.

Una mayor edad determina niveles de progresión más lentos. Esto va en la línea de que cuantos antes aparece la enfermedad es más agresiva y progresa más rápido. Así, la EA precoz (en menores de 65 años), que tiene un componente genético hereditario, progresa mucho más rápido que el resto de casos. Stanley et al (2019) comprobaron que las personas con Alzheimer de aparición temprana, de menos de 65 años, progresaban 2,8 puntos del MMSE/año; los de EA de aparición en edades medias (65-74 años) progresaban hasta 2,0 puntos/año y los de aparición más tardía (mayores de 75 años) perdían 1,4 puntos/año.³⁶

Respecto a la educación, en nuestro estudio se aprecia una relación inversa entre el nivel educativo y la progresión de la enfermedad, de manera que progresan más los que tienen estudios secundarios o superiores frente a los que solo tienen estudios primarios. La revisión sistemática de Meng y D'Arcy (2012) examinó el efecto de la educación en el comienzo y la progresión de EA.³⁷³⁷ Estos autores relacionaron el nivel educativo con el *deterioro cognitivo* (n=20) y la *mortalidad* (n=6) como indicadores de progresión clínica. Respecto al deterioro cognitivo, todos salvo seis estudios detectaron una asociación entre un alto nivel educativo y un deterioro cognitivo más rápido. Este hallazgo apoya la teoría de la reserva cognitiva que dice que un alto nivel educativo retrasa la detección clínica de la enfermedad y se correlaciona con un mayor daño cerebral cuando se diagnostica, así como con un deterioro cognitivo más rápido.^{5,2623}

En los ingresos, se observa una tendencia a una mayor progresión de la EA en los pacientes con menor nivel de renta. La diferencia no es estadísticamente significativa posiblemente por el reducido tamaño muestral, debido a que los pacientes eran más reticentes a compartir esa información, no colaborando en la misma medida que con el resto de variables de estudio. Aunque nuestro estudio no puede ser concluyente en ese sentido, es posible que con tamaños muestrales más amplios podrían encontrarse resultados diferentes.

Stern (2019) y otros autores establecen que un bajo nivel socioeconómico se asocia fuertemente con la enfermedad.²⁶ Por otra parte, este perfil socioeconómico determina otros factores que se correlacionan con la reserva cognitiva. Así establecen que un menor estatus socioeconómico puede determinar una menor reserva no sólo por un menor acceso a recursos educativos, sino también por otros tipos de privaciones biológicas como una nutrición más pobre o un aumento del estrés psicosocial.

Por otro lado, se ha demostrado en estudios de laboratorio con animales que un medio estimulante parece que disminuye la incidencia de EA y se ralentiza su progresión. Se propone que esto se debía a un aumento de reserva cognitiva y cerebral. En cambio hay otros autores críticos con esta teoría que no creen que el enriquecimiento ambiental sea necesariamente protector, ya que la privación ambiental también puede afectar o exagerar los resultados.²⁶

Aunque estos estudios hablan de que el nivel socioeconómico más alto puede generar una mayor reserva cognitiva en estos pacientes, parece razonable pensar en ese caso que cuando aparece la patología se deteriorarían más rápido. En cambio, esto no es así, ya que las personas con mayores ingresos tienen acceso a adaptaciones y cuidados de su enfermedad que favorecen un deterioro más lento.

Por otro lado, tal y como se indica en algunos estudios, el control de factores de riesgo como la hipertensión, dejar de fumar y una actividad física regular pueden ralentizar efectivamente la progresión de la demencia e incluso contrarrestar el riesgo^{26,23}. Melis et al (2013) señalan que más comorbilidades favorecen deterioros cognitivos más rápidos tanto en personas con demencia como sin ella.³⁸

Cabe destacar que en nuestra serie de casos hay una asociación protectora entre la hipercolesterolemia y la progresión de la enfermedad. En cambio, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la obesidad. Esto parece que se debe a que la obesidad en las edades medias de la vida parece ser un factor de riesgo mientras que en edades avanzadas es un factor protector frente a la enfermedad. No se conoce muy bien el mecanismo pero hay algunos estudios que respaldan estos hallazgos.³⁴

Autores como van den Kommer (2011) sugieren que esto se debe a que bajos niveles de colesterol podrían considerarse marcadores de fragilidad que condicionan ese deterioro cognitivo más rápido.^{39, 38} Es posible que una peor nutrición y cambios en el estilo de vida determinen menores niveles de colesterol. Estos se asocian a mayor inflamación por marcadores como la interleucina-6 (IL-6), que se ha relacionado con la demencia aunque los resultados no han sido concluyentes. Otro estudio en ratones justifica que con menores niveles de colesterol aparece más amiloide β a nivel cerebral, pudiendo explicar así el deterioro cognitivo.⁴⁰

En definitiva, parece necesario realizar más estudios para definir claramente el papel de los determinantes sociales, no solo en la aparición de la enfermedad sino también en su progresión y evolución. Cohen et al (2015) han propuesto la necesidad de determinar si otros factores adicionales externos son modificadores de la enfermedad como el ambiente en la vida temprana, la educación, la ocupación o las exposiciones a tóxicos y pudieran contribuir a una progresión más rápida de la enfermedad.¹⁶

LIMITACIONES

Hay que tener en cuenta que la herramienta con la que se evalúa la progresión, el MMSE, tiene sus limitaciones. Es una prueba puntual que puede verse influida por diferentes factores y puede tener variaciones intrapersonales. Para observar mejor la progresión en nuestra muestra se podría haber evaluado no solo la función cognitiva sino también las actividades de la vida diaria.

Algunas de las características personales de los pacientes de estudio (ceguera, hipoacusia, analfabetismo) no han permitido realizar completamente el MMSE, es decir, que no tenía una puntuación sobre 30 como el resto de pacientes. Esto no supone un error sistemático en la valoración, ya que para obtener el valor de progresión se mide la diferencia intrapersonal de puntuación en los dos períodos de tiempo de valoración. Aun así, no puede descartarse que estos grupos tengan unas características especiales y que influyan en la progresión de la enfermedad.

Respecto a la obesidad y al nivel de ingresos ya se ha comentado que la muestra era bastante pequeña por diversos motivos. Se registró obesidad en los casos en que la historia clínica lo incluía específicamente o tenía valores de IMC mayores de 30, por lo que una obtención de estos datos más exhaustiva o aumentar el tamaño muestral podría aportar otros resultados en cuanto a la progresión de enfermedad de Alzheimer. Lo mismo pasa con respecto a los ingresos, aunque se debe a causas distintas.

En cuanto a la muestra recogida, al ser realizada en un hospital de tercer nivel, los pacientes pueden presentar un sesgo de selección debido a que pueden presentar otras comorbilidades. Este tipo de pacientes puede variar a otros grupos de estudio valorados en otros hospitales de otra categoría o en otros niveles asistenciales como Atención Primaria, cuya Área Básica de Salud incluya más zonas rurales o que presten atención a pacientes con patologías más leves.

Por otro lado, en esta valoración puede tener cierta relevancia los años de evolución de la misma en el momento del examen. Así, en los primeros años de enfermedad el deterioro cognitivo es menos pronunciado respecto a estadios más avanzados de la enfermedad donde el deterioro es casi exponencial, tal como muestra Melis et al (2013), aunque este estudio mide la progresión a través de las actividades básicas de la vida diaria.

CONCLUSIONES

Los determinantes sociales de salud se relacionan con la progresión de la demencia. Así, la reserva cognitiva puede explicar las diferencias en la incidencia y progresión de la demencia en algunas personas en función de los determinantes sociales de salud. En este sentido, un nivel educativo más alto se asocia con una progresión más rápida de la enfermedad ante el agotamiento de los mecanismos de reserva cognitiva.

Otros factores como el sexo masculino se asocian en nuestro estudio a una progresión más rápida. Es probable que la influencia de determinantes asociados tradicionalmente a estilos de vida tales como el consumo de tabaco y alcohol podrían facilitar la comorbilidad vascular. Por otro lado, también se observa una progresión más rápida en edades más tempranas, por lo que intervenciones ambientales favorecedoras de la reserva cognitiva podrían retrasar la aparición de la enfermedad, contribuyendo de esta manera a una progresión más lenta.

La dislipemia se asocia con un deterioro cognitivo más lento, tal como han demostrado autores como Lipnicki et al (2019), así como con una incidencia menor de demencia.³⁴ Esto apunta a que los bajos niveles de colesterol pueden considerarse como un marcador de fragilidad que condiciona ese mayor deterioro cognitivo.

Las personas que progresan más rápidamente es posible que hayan agotado los mecanismos de reserva cognitiva cuando aparece la demencia. Nuestros datos apoyan que una mejora de las condiciones socioeconómicas puede tener un impacto positivo en la demencia aunque sería necesario ampliar la muestra para poder afirmar con más seguridad que una modificación de alguno de estos factores intermedios (ingresos, educación) podría mejorar la reserva y ralentizar la velocidad de progresión, mejorando de esta manera las perspectivas del paciente en el curso de la enfermedad. Asimismo, la consideración de los factores estructurales (edad y sexo) y su influencia en el avance del deterioro cognitivo podrían mejorar el abordaje clínico y ayudar a establecer un pronóstico más preciso en la consulta de Neurología.

La exposición acumulativa y dosis dependiente a factores potenciadores de la reserva cognitiva podría predecir una asociación a un menor riesgo de demencia entre personas mayores, incluso en aquellos que tienen una predisposición genética.¹⁰ En los ensayos clínicos que evalúen los efectos de un tratamiento sobre la progresión de la enfermedad se debe tener en cuenta la reserva cognitiva, que puede condicionar los resultados. De este modo se evitan errores tipo I que puedan sugerir que el tratamiento es efectivo cuando la modificación en la progresión se debe a otros factores.

Por último, un nivel de estudios más bajo o un menor estatus socioeconómico se relaciona con la reserva cognitiva, que es un determinante de la susceptibilidad y la resiliencia del cerebro a la neurodegeneración. Así, la intervención sobre los determinantes de salud (educación y renta) puede ser útil para aumentar o mantener la reserva, ralentizar el deterioro cognitivo y prolongar la salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oltra Cucarella J. Revisión de los criterios diagnósticos del deterioro cognitivo leve: nuevos marcadores predictivos de la Enfermedad de Alzheimer. Universidad de Alicante. 2018.
2. Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. 2019.
3. Niu H, et al. *Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metanálisis*. Neurología. 2017; 32(8): 523-532.
4. Sagués Amadó A, et al. *Estrategia de Alzheimer Andaluza*. Consejería de Salud, Junta de Andalucía. 2017.
5. Hersi M, et al. Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: A systematic review of the evidence. *NeuroToxicology* 61 (2017) 143–187.
6. Wolk D, Dickerson B. Clinical features and diagnosis of Alzheimer disease. UpToDate. (Acceso el 01/07/2019). Última revisión 26/11/2018.
7. División Garrote JA, et al. *Potencial para la prevención primaria de la enfermedad de Alzheimer: un análisis de datos basados en la población*. Semergen. 2016; 42 (3): 188-189.
8. López-Pousa S, et al. *Análisis de los costes de la enfermedad de Alzheimer en función del deterioro cognitivo y funcional*. Med Clin (Barc). 2004; 122 (20): 767-72.
9. Larson E, et al. *Risk factors for cognitive decline and dementia*. UpToDate. (Acceso el 01/07/2019). Última revisión 15/12/2017.
10. Livingston G, et al. *Dementia prevention, intervention, and care*. The Lancet Commissions. Vol 390 (16/12/2017).
11. Stern Y. *Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease*. Lancet Neurol 2012; 11: 1006-12.
12. Baumgart M, et al. *Summary of evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective*. Alzheimer's & Dementia. 2015; 11: 718-726.
13. Informe final de la Comisión OMS sobre Determinantes Sociales de Salud. *Subsanar las desigualdades en una generación: Alcanzar la equidad sanitaria actuando sobre los determinantes sociales de la salud Subsanar las desigualdades en una generación: Alcanzar la equidad sanitaria actuando sobre los determinantes sociales de la salud*. 28/08/2008. https://www.who.int/social_determinants/final_report/media/csdh_report_wrs_es.pdf?ua=1
14. Raphael D. Social Determinants of Health. 2ª edición. Toronto; CSPI. 2009.
15. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Comisión para reducir las desigualdades sociales en salud en España. *Avanzando hacia la equidad. Propuestas de políticas e intervenciones para reducir las desigualdades sociales en salud en España*. Madrid 2015.
16. Cohen M et al. *Rapidly progressive Alzheimer's disease features distinct structures of amyloid-β*. Brain (2015) 138; 1009-1022.

17. Abu-Rumeileh S, et al. *Rapidly progressive Alzheimer's disease: Contributions to Clinical-Pathological definitions and diagnosis*. Journal of Alzheimer's Disease 2018.
18. Schmidt C, et al. *Rapidly progressive Alzheimer disease*. Arch Neurol 2011; 68: 1124-30.
19. Pillai J, et al. *Rapidly progressive Alzheimer's Disease in two distinct autopsy cohorts*. J Alzheimers Dis. 2018; 64 (3): 973-980.
20. Vardy E, et al. *Cognitive phenotypes in Alzheimer's disease and genetic variants in ACE and IDE*. Neurobiol of Aging. 2012; 33: 1486.e1-1486.e2.
21. Geschwind M, et al. *Differential diagnosis with other rapid progressive dementias in human prion diseases*. Handbook of Clinical Neurology. 2018. Vol 153. 3ª edición.
22. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2018. 5. Guía oficial de la práctica clínica en demencias. ISBN: 978-84-17372-34-7.
23. Clark C, et al. *Variability in annual Mini-Mental State Examination Score in patients with probable Alzheimer Disease*. Arch Neurol. 1999; 56: 857-862.
24. Han L, et al. *Tracking cognitive decline in Alzheimer's Disease using the Mini-Mental State Examination: a meta-analysis*. Int Psychogeriatrics. 2000; 12 (2): 231-247.
25. Singh-Manoux A, et al. *Does cognitive reserve shape cognitive decline?* Ann Neurol. 2011; 70: 296-304.
26. Stern Y, Barulli D. *Cognitive reserve*. Handbook of Clinical Neurology 2019; 167: 181-190.
27. Stern Y et al. *Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease*. JAMA 1994; 271: 1004-1010.
28. Ngandu T, et al. *A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial*. Lancet 2015. 385: 2255-63.
29. Ngandu T, et al. *Recruitment and Baseline characteristics of participants in the Finnish geriatric intervention study to prevent cognitive impairment and disability (FINGER) – A randomized controlled lifestyle trial*. Int J Environ Res Public Health. 2014. 11; 9345-9360.
30. Wilson RS, et al. *Education and the course of cognitive decline in Alzheimer disease*. Neurology. 2004; 63: 1198-1202.
31. Instituto Cántabro de Estadística. Distribución personal y territorial de la renta. 2016. Actualizado a fecha enero de 2020.
32. Vinyoles E, et al. *Concordancia entre el Mini-Examen Cognoscitivo y el Mini-Mental State Examination en el cribado del déficit cognitivo*. Aten Primaria. 2002; 30 (1): 5-15.
33. Lobo A, et al. *Revalidación y normalización del Mini-Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini-Mental Status Examination)*. Med Clin (Barc). 1999; 112: 767-74.
34. Lipnicki DM, Makkar SR et al. *Determinants of cognitive performance and decline in 20 diverse ethno-regional groups: A COSMIC collaboration cohort study*. PLoS Med. 2019; 16 (7): e1002853.

35. Håkansson K et al. *Association between mid-life marital status and cognitive function in later life: population based cohort study*. BMJ 2009; 339: b2462.
36. Stanley K, et al. *Rate of Cognitive Decline in Alzheimer's Disease Stratified by Age*. J Alzheimers Dis. 2019; 69 (4): 1153-1160.
37. Meng X, D'Arcy C. *Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses*. PLoS One. 2012; 7: e38268.
38. Melis R, et al. *The Influence of Multimorbidity on Clinical Progression of Dementia in a Population-Based Cohort*. PLoS ONE. 2013;8(12):e84014.
39. Van den Kommer TN et al. *Total cholesterol and oxysterols: Early markers for cognitive decline in elderly?* Neurobiol of Aging. 2009; 30: 534-545.
40. Wirths O, et al. *Decreased plasma cholesterol levels during aging in transgenic mouse models of Alzheimer's disease*. Exp Gerontol. 2006; 41 (2): 220-224.
41. Slattery C, et al. *Phenotypical variation in Alzheimer's disease: insights from posterior cortical atrophy*. BMJ. 2014; 0:1-3.
42. Ryan N, et al. *Clinical phenotype and genetic associations in autosomal dominant familial Alzheimer's disease: a case series*. Lancet Neurol. 2016; 15: 1326-35.

AGRADECIMIENTOS

A Jon, María y Pascual por el apoyo, las buenas palabras y la disposición a lo largo de estos meses de trabajo; a mi abuela, por hacer que me interesara por la Medicina, y a mi madre, por acompañarme a lo largo de todo el camino.

ANEXO I: CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

ESTUDIO SOBRE LOS FACTORES SOCIOECONÓMICOS EN LA PROGRESIÓN DE DEMENCIA.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Jaime Rioja Rodríguez

CENTRO: Universidad de Cantabria

D./Dña. _____
(Nombre y apellidos del paciente en MAYÚSCULAS)

He leído y comprendido la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio arriba indicado.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He realizado todas las preguntas que he precisado sobre el estudio.

He hablado con el Dr./Dra.
con quien he clarificado las posibles dudas.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin dar explicaciones y sin que repercuta en mis cuidados médicos.

Comprendo que la información personal que aporte será confidencial y no se mostrará a nadie sin mi consentimiento.

Consiento que los datos obtenidos para este proyecto sean almacenados de forma codificada para su posible uso en futuros proyectos (de lo contrario, los datos serán borrados tras la realización de los análisis previstos en este estudio), siempre que estos hayan sido aprobados por el comité de ética (CEIC) del centro.

☐ SÍ ☐ NO

Consiento que los posibles resultados obtenidos con mi participación en el estudio sean fuente de publicaciones científicas, siempre que se vele por mi completo anonimato.

☐ SÍ ☐ NO

Comprendo que mi participación en el estudio implica autorizar el acceso a mi historia clínica.

Y presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del investigador

Firma del paciente

Fecha _____
(la fecha debe estar cumplimentada de puño y letra por el paciente)

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO:

Yo, D./Dña. _____
retiro el consentimiento otorgado para mi participación en el estudio arriba citado.

Fecha y firma: